

左冠動脈主幹部病変における冠血行再建術：PCI vs CABG ルーチン OPCAB 戦略は新しいエビデンスを生み出すか？

高瀬 信弥, 横山 齊

Takase S, Yokoyama H: **Coronary artery intervention for unprotected left main trunk disease; PCI vs CABG — Does the strategy of routine OPCAB provide new evidence?** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 218-229

I. はじめに

左冠動脈主幹部の重症狭窄は左心室心筋全体の危機であり、冠動脈病変の様々な形の中で最も予後不良とされる。しかし、近年 PCI のデバイス、技術の進歩、および冠動脈バイパス (CABG) も心拍動下冠動脈バイパス (OP-CAB) などの普及に伴い、非保護左冠動脈主幹部病変 (uLMD) への治療戦略の見直しがなされてきた。本稿では、非保護左冠動脈主幹部病変に対する今後の治療展望について考察したい。

II. 左冠動脈主幹部の重要性

左冠動脈主幹部は冠動脈の近位部であり、左前下行枝と回旋枝を灌流するため、心筋血流全体の 80% が通過する。この部の病変は、循環破綻から死亡に陥りやすく、生命への危険性が著しく高い。このような特殊性から左主幹部への直接的な治療である PCI は、施行自体が危険を伴いやすく、また、治療後の再狭窄や閉塞は突然死にいたる。

III. 非保護左冠動脈主幹部病変への今までの治療方針

長年にわたり、uLMD に対する治療の第一選択は冠動脈バイパス術とされてきた。その理由は、バルーンのみによる拡張 (POBA) やベアメタルステント (BMS) によるカテーテル治療が、治療急性期には循環破綻の危険性を有し、遠隔期には高い再狭窄率 (20~30%) により、急性心不全や突然死が 1~3% 予測されるためである。この点において、カテーテル治療より明らかに冠動脈バイパス術が優れていたからである。

しかし、2002 年より臨床応用され始めた薬剤溶出ステント (DES) は再狭窄を劇的に減少させ、uLMD に対しての治療もより積極的に進められてきた。特にアジア圏ではその傾向が強く、後に多くの研究成果が発表された。世

界中での RCT, non-RCT の成果が再検討され、2009 年および 2010 年よりアメリカ、欧州での治療ガイドラインにおける uLMD への PCI の治療方針が改訂された。我が国においても、2011 年 7 月に uLMD の PCI は禁忌と位置づけられてきたその記載が『ハートチーム』+ カテーテル治療チーム = 心臓外科チームでの検討を条件に PCI 治療の適応拡大が明文化された。

IV. uLMD への PCI の成績

DES の登場以後、BMS との比較検討が多くの研究でなされてきた¹⁻⁴⁾。それら多くの研究の結果は、BMS より DES の方が優れているというものであった。しかし依然として、2つの点が現時点としてまだ明確でない。第 1 にどのような病変が最も PCI に適した形態であるのか。第 2 に、uLMD への DES の使用は適応外であったため登録による遅発性ステント血栓症 (late stent thrombosis) に関する正確なデータがない点である。

uLMD に対する BMS vs DES に関する 44 の研究 (10342 例) の meta-analysis が報告された⁵⁾。これによると、累積 3 年時においては全死亡 12.7% vs 8.8%、心筋梗塞発生 3.4 vs 4.0%、TVR/TLR 発生 16.4 vs 8.0%、MACE 発生 31.6% vs 21.4% であった。これより、3 年時において DES が BMS に対して有利との報告であった。

V. uLMD 治療における PCI と CABG の比較研究

有症状の uLMD に対しては、通常 CABG が推奨されてきた。これは CABG による血行再建が、PCI で問題になる病変の複雑さや、左冠動脈主幹部狭窄の解除の完成度に影響されることなく、末梢の血流を確保できるからである。とはいうものの、CABG には周術期合併症やバイパスグラフトの開存性など懸念材料もある。そこで、様々な PCI vs CABG の研究を概観したい。

1. 登録研究の概要

PCI の中期成績では、その安全性、有効性は示されているが、長期成績での PCI の CABG に対する優位性は明確

福島県立医科大学医学部心臓血管外科学講座 (〒960-1247 福島市光が丘 1)

ではない⁶⁻¹⁰⁾。

早期成績では、PCIは同等ないしは有利とされているが、この要因はCABGにおける手術期心筋梗塞の発生、および脳血管事故の発生が高いことにある。1年後の死亡率では有意差はない。しかしながら、目的病変に対する再治療率(TVR)はPCIにおいて高率であった。

MAIN-COMPARE¹¹⁾登録研究は韓国からの報告で、多施設(n=12)、大規模(n=2240)、長期観察研究(5年)である。CABG(n=1138)に対してBMS(n=318)、DES(n=784)の比較では、3年経過時、総死亡および複合事故発生(死亡、心筋梗塞、脳梗塞)は有意差はなく、BMS、DESに細分類してもCABGとの有意差はなかった。しかし、TVRはCABGと比較して、DESは6倍、BMSは10倍高いと報告した。また、5年の経過観察でも¹²⁾、総死亡(HR 1.13, 95%CI 0.88-1.44, p=0.35)および複合事故発生(HR 1.07, 95%CI 0.84-1.37, p=0.59)には有意差はなかったが、やはりTVRはPCI群で有意に高い結果であった(HR 5.11, 95%CI 3.52-7.42, p=0.001)。

2. 無作為臨床研究(RCT)

uLMDにおけるPCI vs CABGの無作為研究は、数は少なく、対象症例も少数であり、登録基準やエンドポイントの基準が様々で統一されておらず、観察期間も短い。そのため現時点においてはRCTから明確なエビデンスを導き出すことは難しい。

LeMANS trialはDES使用率35%、CABGにおけるITA使用率は72%の治療内容であった。1次エンドポイントは左室駆出率の改善にあったが、PCIはCABGに比較して良好であった(3.3±6.7% vs 0.5±0.8%, p=0.047)。しかしながら総死亡、心事故発生および脳血管事故発生(MACCE)や、TVRにおいては有意差をみとめなかった¹³⁾。

SYNTAX trialは最近注目を集めているRCTであるが、そのuLMDの層解析の1年での結果は、MACCE、死亡、心筋梗塞、脳血管事故においては両群で差はなかったが、TVRはDES群で高率であり、CABGでは脳血管事故が高率であった¹⁴⁾。この傾向は3年でも一定であった。

最近のBoudriotらの研究では、1年でのMACE(心臓死、心筋梗塞、TVR)においては両群で有意差はなく(PCI vs CABG: 19.0% vs 13.9%, p=0.19)、死亡と心筋梗塞の複合要因発生でも有意差をみとめなかった(5.0% vs 7.9%)。しかし、TVRはPCIで有意に高率であった(14% vs 5.9%)¹⁵⁾。

現在、PRECOMBATやEXCELが進行中であり、DES vs CABGの研究結果からさらに実地臨床に沿ったエビデンスが報告されることが期待される。

3. メタ解析

RCTが少数のため、メタ解析も施行されている。Taggartらは初期死亡(病院死亡あるいは30日死亡)、および1~2年までの死亡についてはCABG(初期2~4%、平均3%、中期5~6%、平均5%)はBMS(初期0~13%、平均6%、中期3~31%、平均17%)、DES(初期0~10%、平均

2%、中期0~14%、平均7%)より優れていたと報告した¹⁶⁾。

Takagiらは6件の報告(RCT 1件、観察研究 5件)からの2181症例(CABG 1175例、stent 1006例)の解析を行い、死亡については両者に有意差はなかった(OR 0.99, 95%CI 0.69-1.43, p=0.97)が、再治療率では、初回ステント治療において有意に多かったと報告した(OR 5.05, 95%CI 3.07-8.30, p<0.001)¹⁷⁾。

最近のLeeらは8件の報告(RCT 2件、臨床研究 8件)からの2905症例を解析し、1年経過時点において、死亡に有意差はなく(OR 1.12, 95%CI 0.80-1.50)、複合エンドポイント(死亡、心筋梗塞、脳血管事故)でも有意差をみとめなかった(OR 1.25, 95%CI 0.86-1.82)が、TVRはDESで有意に多い(OR 0.44, 95%CI 0.32-0.59)と報告した¹⁸⁾。もちろん、メタ解析には採用しているRCT自体のバイアスなどの限界があり解釈には注意を要する。

4. 5年以上の臨床研究について

5年以上の長期にわたるPCI vs CABGの比較研究は少ない。ASAN-MAIN登録研究はその限られた研究の一つであり、5年経過のCABGとDESの比較と10年経過のCABGとBMSの比較を報告している。これによると10年経過のCABG vs BMSの比較検討では修正死亡率は2群間で有意差はなく(HR 0.81, 95%CI 0.44-1.50, p=0.50)であり、有害事象発生率(死亡、Q波心筋梗塞、脳梗塞)にも有意差をみとめなかった(HR 0.92, 95%CI 0.55-1.53, p=0.74)。しかしTVR率はBMSで有意に高かった(HR 10.34, 95%CI 4.61-23.13, p=0.001)。5年経過のCABG vs DESの比較においても上記の傾向は同様であり、修正死亡リスクは有意差がなく(HR 0.83, 95%CI 0.34-2.07, p=0.70)、有害事象発生率にも有意差をみとめなかった(HR 0.91, 95%CI 0.45-1.83, p=0.79)。TVR率はやはりDESで有意に多かった(HR 6.22, 95%CI 2.26-17.14, p=0.001)¹⁹⁾。

VI. uLMD治療におけるCABGとPCI(BMS/DES)の比較検討からわかること

比較症例群や病変の性状はばらつきがあるものの、全体的な研究結果としては、死亡率(粗死亡率、修正死亡率)、新規心筋梗塞、脳梗塞の複合有害事象には有意差がないが、標的血管に対する再治療率はBMSであってもDESであってもCABGには劣る。しかし、uLMDにおいてもLAD、LCXの分岐病変を含まないLMTに局限したPCIは成績が良いとする主張や、OPCABであればより低侵襲に治療できる等の主張があり、今後の前向き研究に期待したい。この点において、PCIの数、OPCAB普及率が世界でも有数の我が国が率先してOPCABとDESの様々な比較研究を行い新たなエビデンスを打ち立てていくことが必要である。また、現時点では100% OPCAB vs 100% DESの比較研究はない。

以下、参考までに我々の施設のCABG手術におけるルーチンOPCAB(99%完遂率)の成績を報告したい。

VII. 福島県立医科大学における uLMD に対する OPCAB の成績

我々は2000年より大動脈内バルーンポンピング(IABP)使用アルゴリズムを導入し OPCAB による完全冠血行再建を行ってきた。その結果として緊急例を含む全冠動脈バイパス症例の内、98%以上の症例で OPCAB による血行再建が可能であった。左主幹部病変合併例に対する体系的 OPCAB の安全性と有効性を明らかにするため、当施設において10年間に施行された OPCAB 症例を左主幹部病変の有無で2群に分けて早期および遠隔成績を比較検討した。

1. 対象と方法

2000年1月から2010年5月までに当科で OPCAB を施行した全症例を対象とし、その内425例が LMD 合併例(男性330例、平均68±9歳)であった。LMD は冠動脈造影検査において左冠動脈主幹部に50%以上の狭窄をみとめるものと定義した。1枝バイパス症例は除外した。当施設における全 CABG 症例に占める OPCAB 適応率は98%以上であった。

当施設では OPCAB の利点を最大限に活用しかつ完全冠血行再建を可能とするべく、OPCAB 適応アルゴリズムを考案した。術前血行動態不安定例および心室性不整脈(心室頻拍および心室細動)出現例では on-pump beating CABG の適応とし、その他の血行動態安定例はすべて OPCAB の適応とした。OPCAB 適応例の内、左冠動脈主幹部重症狭窄例(狭窄率95%以上)または低心機能例(心駆出率35%未満)に対しては麻酔導入直前に透視下に IABP を挿入した(scheduled IABP)。OPCAB 術中は体液量調整、手術台のチルティング、心房ペーシングにより血行動態の最適化を図った。標的冠動脈の運動が強調されるのを防ぐために、ドパミンやドブタミン、アドレナリンなどのβ刺激薬の使用は可能な限り避けた。適正な収縮期血圧を得るためにα刺激薬であるフェニレフリンのボラス投与を適宜行った。術中に心電図モニターにおける ST 上昇や圧モニターにおける肺動脈圧の上昇をみとめた場合は、大腿動脈に留置した圧モニターラインから IABP を速やかに挿入した。肺動脈圧上昇を伴うショックあるいは難治性心室性不整脈を呈した場合には体外循環を使用し、完全冠血行再建を完遂するべく on-pump beating CABG を施行した。

2. 麻酔

全身麻酔はレミフェンタニル(0.2-0.3 μg/kg/min)とプロポフォール(1-2 mg/kg/hr)を使用して行った。神経筋弛緩薬はロクロニウム(0.6 mg/kg)を使用した。気管内挿管後はセボフルレン(2%-2.5%)を用いた吸入麻酔も併用した。ニコランジルとランジオロールは持続静注で使用した。動脈グラフト採取後にヘパリンを投与し活性化凝固時間を200-250秒にコントロールした。

3. 手術手技

手術方法は研究観察期間中一貫しており、全症例で肺動脈圧モニターおよび経食道心エコーのモニタリングの上、全身麻酔下に胸骨正中切開アプローチで手術を行った。

動脈グラフト採取はハーモニックスカルペルを用いた full skeletonized 法にて行った。可能な限り in-situ graft を使用し、若年者では基本的に動脈グラフトを選択した。冠動脈吻合は心臓の脱転を要しない左前下行枝への内胸動脈吻合から開始した。遊離グラフトの上行大動脈への中枢側吻合が必要な場合には、傍大動脈エコーで大動脈内のアテロームやプラークの有無を確認した。中枢側吻合の際には部分遮断あるいは2005年以降は中枢側吻合デバイス Enclose II を使用し、6-0 polypropylene 縫合糸で行った。続いて下壁領域の右冠動脈にアプローチし、最後に左回旋枝の血行再建を行った。下後壁の冠動脈露出は背側心膜のつり上げや手術台のチルティング、心尖部サクシオンデバイスを使用して行った。大半の LMD 症例において LAD および LCX 領域の血行再建が行われた。LCX が低形成の症例においてのみ LAD のみの血行再建とした。標的冠動脈の基準(75%以上の狭窄の有無、灌流域の範囲、末梢側吻合に適した血管径(1.0 mm 以上))については術前の冠動脈造影で評価した。

吻合時の冠動脈の固定にはサクシオンスタビライザー(Octopus, Medtronic Inc., Minneapolis, USA)を用いた。虚血プレコンディショニングの目的で、冠動脈吻合部の中枢側を1-2分間テストクランプ(Diethrich micro-bulldog clamp with 80 g of closing pressure, No. 20-0310, Geister Medinttechnik, Tuttlingen, Germany)した。冠動脈を切開し内腔にシャントチューブ(Clearview intracoronary shunt, Medtronic Inc.)を挿入した。冠動脈の視野を得るために CO₂ blower を使用した。吻合は7-0 polypropylene 糸を用いた連続縫合にて行い端側吻合とした。大伏在静脈もしくは撓骨動脈グラフトを用いた sequential 吻合は必要に応じて行った。吻合後のグラフト血流の確認は血管エコーと transit-time flow meter で確認した。術後は3日間ヘパリン投与(15 000 IU/day)を行い、術後3カ月まで経口バイアスピリン(80 mg/day)を内服した。

4. フォローアップ

全ての術前および術中、術後早期のデータは診療記録から集められた。審査委員会は本研究を承認し承諾書の必要性についてはこれを放棄した。術後のフォローアップは外来受診および電話調査、紹介先医師からの情報提供にて行った。急性心筋梗塞やうっ血性心不全、致死的心室性不整脈による死亡と突然死を心臓死と定義した。心臓死、急性心筋梗塞、狭心痛再発、うっ血性心不全による入院、新規不整脈発症、再冠血行再建(CABG もしくは PCI)を心臓イベントと定義した。

5. 統計学的分析

データは平均値±標準偏差、もしくは絶対値で記載し

Table 1 Patient demographic data

	LMD n (%)	Non-LMD n (%)	P value
Number of patients	155	270	
Age	69.0±8.4	67.8±8.8	0.17
Female gender	35 (23%)	60 (22%)	0.93
Diabetes	52 (34%)	96 (36%)	0.75
Hypertension	41 (26%)	74 (27%)	0.83
Hyperlipidemia	34 (22%)	51 (20%)	0.45
Chronic obstructive lung disease	13 (8%)	14 (5%)	0.21
Renal dysfunction (CRTN >2.0 mg/dl)	24 (15%)	40 (15%)	0.88
Hemodialysis	7 (5%)	18 (6%)	0.40
Old cerebral infarction	23 (15%)	45 (17%)	0.68
Peripheral artery disease	14 (9%)	25 (9%)	1.00
Old myocardial infarction	34 (22%)	108 (40%)	<0.0001 *
Prior PCI	26 (17%)	62 (23%)	0.12
Redo	2 (1%)	7 (3%)	0.50
Left ventricular ejection fraction	55.8±14.9	50.2±18.1	0.008 *
NYHA functional class	3.1±1.0	2.3±1.0	<0.0001 *
IABP	57 (37%)	49 (18%)	<0.0001 *
Diagnosis			0.007 *
Acute myocardial infarction	12 (18%)	6 (2%)	
Unstable angina	52 (34%)	75 (28%)	
Stable angina	91 (58%)	189 (70%)	
Timing of the operation			<0.0001 *
Elective	106 (68%)	187 (69%)	
Urgent	35 (13%)	61 (23%)	
Emergent	14 (19%)	22 (9%)	

Values are expressed as absolute numbers with % in italic, or mean ± standard deviation. LMD: left main disease; PCI: percutaneous coronary intervention; CRTN: serum creatinine; NYHA: New York Heart Association classification; IABP; intra-aortic balloon pump applied in perioperative period (see Table 2 in detail). * P<0.05.

た。有意差検定は Mann-Whitney 検定もしくは χ^2 検定および Fisher の直接確率検定で行った。生命表法による生存率は Kaplan-Meier 法にて計算し、有意差検定は Log-rank 法にて行った。統計計算は SPSS version 15 (SPSS, Chicago, IL, USA) を使用した。p<0.05 を統計学的有意差ありと判定した。

6. 結果

観察期間中、428 例の冠動脈多枝病変症例に対して単独冠動脈バイパスを行った。3 例 (0.7%) で術前循環動態不安定のため on-pump beating CABG を施行した。その結果、LMD 合併症例 (LMD 群) の 155 例と LMD 非合併群の 270 例に対して OPCAB を施行した。平均観察期間は 5.2±2.9 年 (0.1–10.2 年) で、全体の 98% の症例が追跡可能であった。

a. Preoperative patient demographics

平均年齢は LMD 群 69.0±8.4 年、非 LMD 群 67.8±8.8 年であった (p=0.17)。術前患者背景については Table 1 で示した。高血圧症、脂質異常症、呼吸機能障害、腎機能障害、陳旧性脳梗塞、末梢動脈疾患の有無については 2 群

間で有意差をみとめなかった。非 LMD 群では陳旧性心筋梗塞合併が有意に多く (22% vs 40%; p<0.0001)、左室駆出率が有意に低かった (55.8±14.9% vs 50.2±18.1%; p=0.008)。LMD 群では急性心筋梗塞 (18% vs 2%; p=0.007)、重症心不全 (NYHA 分類) (3.1±1.0 vs 2.3±1.0; p<0.001)、術前 IABP 使用 (37% vs 18%; p<0.001)、緊急手術 (19% vs 9%; p<0.001) が有意に多かった。

b. Perioperative data

周術期のデータについては Table 2 に示した。平均遠位側吻合数は LMD 群で少なかった (2.6±0.9 vs 2.8±0.8; p=0.028)。胃大網動脈の使用は非 LMD 群で多かったが、内胸動脈、撓骨動脈、大伏在静脈の使用については差がなかった。両群とも 98% の症例で少なくとも 1 枝の動脈グラフト再建、約 90% の症例で内胸動脈による左前下行枝への吻合 (89% vs 91%)、約 70% の症例で完全動脈グラフトによる血行再建 (68% vs 69%) が行われ、有意な差をみとめなかった。LMD 群で術前 IABP 使用 (10% vs 4%; p=0.011)、予防的 IABP 導入 (25% vs 11%; p<0.001) が多かった。術中の循環動態不安定による IABP 導入 (3% vs

Table 2 Perioperative data

	LMD	Non-LMD	P value
Number of distal anastomosis (range)	2.6±0.9 (1–5)	2.8±0.8 (2–5)	0.028 *
Number of bypass conduit/patient			
ITA	1.04±0.47	1.09±0.43	0.43
Radial artery	0.47±0.50	0.53±0.54	0.65
Gastroepiploic artery	0.29±0.45	0.50±0.50	<0.001 *
Saphenous vein	0.38±0.65	0.34±0.58	0.46
ITA to LAD grafting	138 (89%)	245 (91%)	0.57
Arterial/vein grafting			0.77
All arterial graft	105 (68%)	186 (69%)	
Arterial+vein graft	46 (30%)	80 (29%)	
All vein graft	4 (2%)	4 (2%)	
Aorta anastomosis	90 (58%)	142 (53%)	0.31
IABP usage			
preoperative	15 (10%)	10 (4%)	0.011 *
scheduled	38 (25%)	31 (11%)	<0.001 *
intraoperative	4 (3%)	8 (3%)	0.94
Incomplete revascularization	1 (1%)	4 (2%)	0.81
CPB conversion	1 (0.6%)	3 (1%)	1.00
Operation time (min)	290±79	320±86	0.0034 *

Values are expressed as absolute number of patients with % in italic, or mean ± standard deviation. LMD: left main disease; ITA: internal thoracic artery; IABP: intra-aortic balloon pump; “preoperative” represents the patients referred to surgery with IABP; “scheduled” represents the patients applied with IABP in operating room before tracheal intubation according to our decision-making algorithm (see “Patients and Methods” section in detail); “incomplete revascularization” represents the case in which a part of planned revascularization was not performed due to intramyocardial coronary artery or severe calcified anastomosis site; CPB: cardiopulmonary bypass. * P<0.05.

3%; p=0.94)や on-pump beating CABG への移行(0.6% vs 1%; p=1.00)には 2 群間で差をみとめなかった。術中に on-pump beating CABG へ移行した 4 例については循環虚脱には至らず、病院死亡はみとめなかった。

IABP 関連合併症はみとめなかった。完全冠血行再建率は両群でほぼ 100%(99% vs 98%; p=0.81)であった。

c. Early postoperative outcome

早期成績については Table 3 に示した。早期グラフト開存率は 2 群間で差をみとめなかった。術後経過については低心拍出量症候群と深在性創部感染症が LMD 群で多かった。人工呼吸時間と集中治療室滞在時間には差がなかった。LMD 群と非 LMD 群で周術期心筋梗塞(0.6% vs 1.5%; p=0.2)、脳卒中(1.3% vs 0.7%; p=0.33)、病院死亡率(1.3% vs 0.7%; p=0.24)に有意な差をみとめなかった。

d. Late clinical outcome

全死亡および心臓関連死亡回避率について：病院死亡を含んだ全死亡回避率については術後 1 年、3 年、5 年、7 年、10 年では LMD 群では 93%、89%、87%、87%、87% で、非 LMD 群では 96%、94%、90%、87%、87% で差がなかった(p=0.5751, Fig. 1A)。心臓死は急性心筋梗塞、うっ血性心不全、致死的不整脈によるものと原因不明の突然死と定義した。LMD 群では 19 例の遠隔期死亡をみとめ、内心臓関連死は 6 例(全死亡の 32%)で、心筋梗塞 3

例、突然死 2 例、心不全 1 例であった。非 LMD 群では 23 例の遠隔期死亡をみとめ、内心臓関連死は 10 例(全死亡の 43%)で、突然死 7 例、心筋梗塞 1 例、心不全 1 例、心室性不整脈 1 例であった。心臓関連死亡回避率は、LMD 群では術後 1 年、3 年、5 年、7 年、10 年で 99%、95%、95%、95%、95% で、非 LMD 群では 98%、97%、96%、94%、94% で両群間で有意差をみとめなかった(p=0.8084, Fig. 1B)。

e. Cardiac event free survival

心関連イベントは心臓関連死、急性心筋梗塞発症、狭心痛再発、うっ血性心不全による入院、新規不整脈発症、再冠血行再建(手術もしくは PCI)とした。心関連イベント回避率は術後 1 年、3 年、5 年、7 年、10 年で、LMD 群では 95%、95%、94%、93%、87% で、非 LMD 群では 96%、95%、95%、94%、91% で両群間で有意差をみとめなかった(p=0.6551, Fig. 1C)。遠隔期における PCI は LMD 群で 7 例(心関連イベントの 54%)にみとめ、非 LMD 群で 8 例(42%)にみとめた。両群で再 CABG はみとめなかった。

f. Major adverse cardiac or cerebrovascular events (MACCE)

MACCE は死亡、急性心筋梗塞発症、脳卒中発症、再冠血行再建(PCI もしくは CABG)と定義した。MACCE 回避

Table 3 Early postoperative outcome

	LMD	Non-LMD	P value
Graft patency at discharge			
Left internal thoracic artery	97%(126/130)	97%(235/242)	0.86
Right internal thoracic artery	100%(24/24)	100%(41/41)	1.00
Radial artery	100%(67/67)	97%(124/128)	0.62
Gastroepiploic artery	100%(41/41)	98%(125/128)	0.22
Saphenous vein graft	98%(28/29)	97%(72/74)	0.78
Morbidity and mortality			
Atrial fibrillation	7 (4.5%)	20 (7.4%)	0.30
Ventricular tachycardia/fibrillation	5 (3.2%)	7 (2.6%)	0.76
Perioperative myocardial infarction	1 (0.6%)	4 (1.5%)	0.2
Low cardiac output syndrome	2 (2.6%)	2 (0.7%)	0.01 *
Transient hemodialysis	5 (3.2%)	3 (1.1%)	0.88
Pneumonia	4 (2.6%)	3 (1.1%)	0.26
Deep surgical site infection	4 (2.6%)	5 (1.9%)	0.04 *
Stroke	2 (1.3%)	2 (0.7%)	0.33
Ventilator support >72 hours	7 (6%)	11 (6%)	0.88
Stay in intensive care unit > 2days	48 (38%)	63 (36%)	0.62
Hospital death	2 (1.3%)	2 (0.7%)	0.24

LMD: left main disease; "Graft patency" was assessed by three dimensional computed tomography and confirmed by coronary angiogram when occlusion was suggested; "Perioperative myocardial infarction" was defined as a new Q wave on electro-cardiogram or the peak of myocardial specific creatine kinase levels more than 100 ng/mL after surgery. "Low cardiac output syndrome" was defined as postoperative need of more than 5 µg/kg/min of dopamine or dobutamine. * P<0.05.

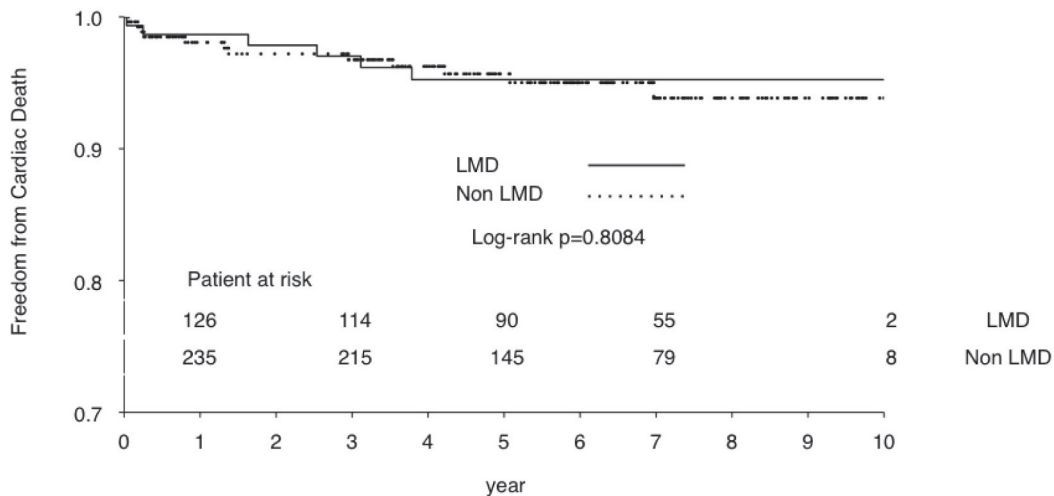


Fig. 1A Actuarial survival curve
Groups of left main disease (LMD: solid line) and Non-LMD (broken line) are compared using the Kaplan-Meier method.

率は術後1年, 3年, 5年, 7年, 10年で, LMD群では88%, 85%, 82%, 79%, 79%で, 非LMD群では92%, 90%, 86%, 83%, 81%で両群間で有意差をみとめなかった(p=0.271, Fig. 1D). 両群の術後5年における遠隔成績について Table 4 に示した.

VIII. OPCAB を中心に据えた uLMD に対する冠動脈血行再建治療についての経験概要

本研究は冠動脈多枝病変に対する単独心拍動下冠動脈バイパス症例のうち, 左冠動脈主幹部病変合併群と非合併群(多枝病変)の早期および遠隔成績について比較検討した. 本研究における主要所見は以下の通りである. 1)

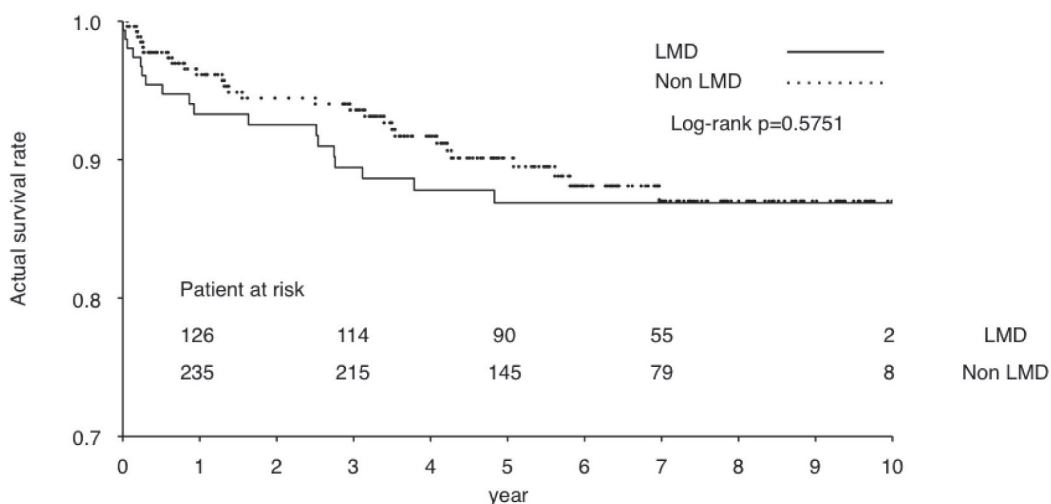


Fig. 1B Freedom from cardiac deaths
Groups of left main disease (LMD: solid line) and Non-LMD (broken line) are compared using the Kaplan-Meier method. Cardiac death includes death caused by acute myocardial infarction, congestive heart failure, fatal ventricular arrhythmias or unexplained sudden death.

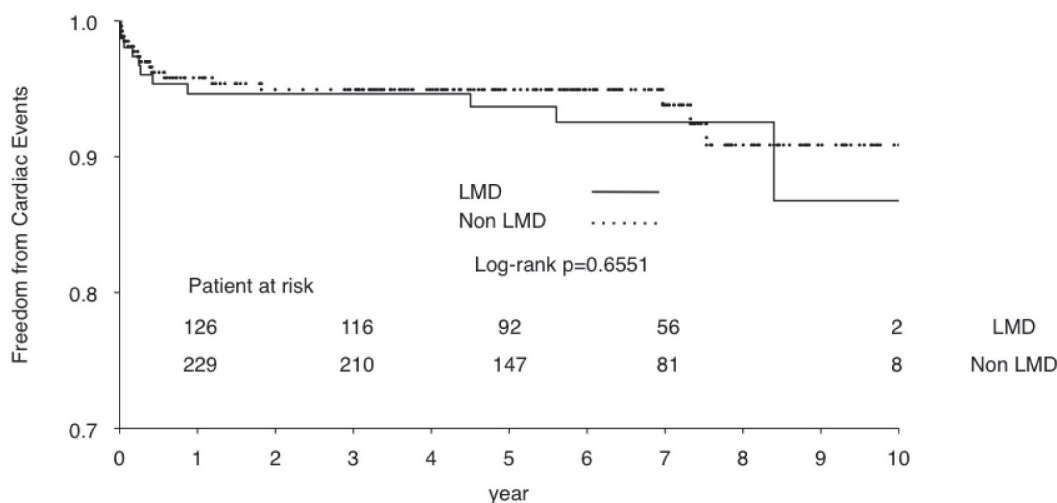


Fig. 1C Freedom from cardiac events
Groups of left main disease (LMD: solid line) and Non-LMD (broken line) are compared using the Kaplan-Meier method. Cardiac events include cardiac death, non-fatal myocardial infarction, recurrent angina, hospitalization for congestive heart disease, non-fatal arrhythmia, or repeat revascularization (surgery or percutaneous coronary intervention).

LMD 群では急性心筋梗塞症例, IABP の使用, 緊急手術が多い傾向があった。2) 動脈グラフトを積極的に用いた CABG を行い, 両群において不完全冠血行再建と術中体外循環移行は少なく安全に手術を行うことが可能であった。3) 病院死亡, 脳卒中および周術期急性心筋梗塞発症は両群において少なく, 有意差をみとめなかった。4) 長期遠隔成績については, 全死亡率, 心関連死亡回避率, 心関連イベント回避率については両群において良好であり, 少なくとも uLMD に対して OPCAB のリスクが高まるということではなく, むしろ 1) の如く緊急例などハイリ

スクでも同等以上の成績であり安全に施行可能であった。

VIII. uLMD に対する OPCAB の果たす役割

近年, OPCAB が術後の合併症発生率と死亡率の低下に寄与するという研究が多数報告されているが, 左冠動脈主幹部病変を伴うハイリスク症例に対する OPCAB の効果については未だ議論の余地がある。LMD 合併症例では, 標的冠動脈露出のための心臓脱転が低血圧を引き起こし, 左心室に対する冠血流供給低下の原因となりうる。LMD は OPCAB における術中体外循環移行の有意な危険

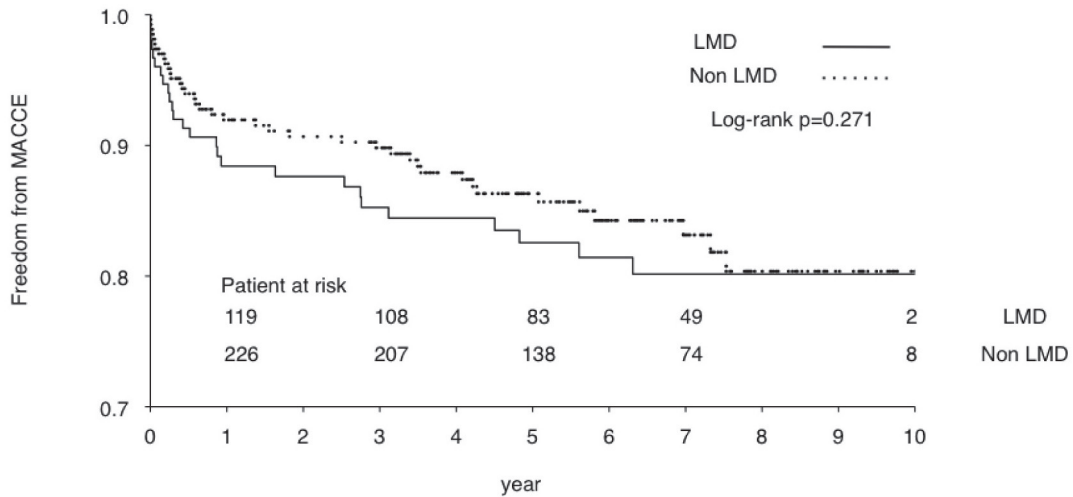


Fig. 1D Freedom from major adverse cardiac or cerebrovascular events (MACCE) Groups of left main disease (LMD: solid line) and Non-LMD (broken line) are compared using the Kaplan-Meier method. MACCE includes all-cause death, myocardial infarction, stroke and repeat revascularization.

Table 4 Clinical outcome at 5 years

	LMD	Non-LMD	P value
All death	13.0%	9.9%	0.58
Cardiac death	4.8%	4.3%	0.81
Cardiac events	6.3%	5.1%	0.66
Myocardial infarction	3.4%	1.1%	0.12
Stroke	2.2%	3.0%	0.39
Repeat revascularization	3.2%	2.3%	0.46
MACCE	18.5%	13.6%	0.32

LMD: left main disease; MACCE: major adverse cardiac or cerebrovascular events.

因子である²⁰⁾との報告があり、また術中体外循環移行は周術期急性心筋梗塞、急性腎不全発症、手術死亡に関連するとされる²¹⁾。

近年のいくつかの報告²²⁻²⁵⁾では OPCAB が LMD 合併を含むハイリスク症例において周術期死亡と合併症発生を減少させることが示されている。Dewey らは LMD 合併例における OPCAB と on-pump CABG の比較で、体外循環の使用は手術死亡の独立危険因子 (odds ratio 7.3; 95% confidence interval 1.34 to 138.4) であった²³⁾と述べている。Thomas らは LMD 群および非 LMD 群に対する OPCAB において pump conversion の頻度は差がなく、OPCAB は安全に施行可能であった²⁵⁾と述べている。これらの報告では、心筋保護、再灌流障害の軽減、低体温の回避など OPCAB に利点が LMD 合併というリスクを相殺するものと推測している。

ハイリスク症例における OPCAB の有効性と安全性は、手術手技および周術期の手術戦略の改良の積み重ねにより確立されてきた。本研究においても全例に対して OPCAB が行われたが、ポイントとして第 1 に体系的かつ

日常的に OPCAB を実施することによる外科医および麻酔科医の経験の蓄積がある。Emmert らは LMD 症例におけるルーチンでの OPCAB 実施の有効性について報告し、体外循環移行および不完全冠血行再建が少ない²⁶⁾ことを示しており、我々の研究の良好な成績を裏付ける。第 2 のポイントは、適切な IABP 使用の判断など、decision-making algorithm を用いた体系的 OPCAB 実施による OPCAB 術中の循環維持の安全域の拡大である。IABP 使用は、虚血心筋における冠血流増加および心筋酸素消費量の低下をもたらす。ハイリスク症例における OPCAB 術中の IABP の有効性についての最近の報告では、低左心機能合併および非合併の LMD 症例に対する予防的 IABP 使用を支持している²⁷⁾。我々は本研究における OPCAB 第 1 例目から予防的 IABP を含むアルゴリズムを用いた手術戦略を実施してきた。この戦略により、体外循環移行を少なく (1% 未満) することが可能で、外科医および麻酔科医の OPCAB 完遂のためのラーニングカーブを早めることに寄与する。第 3 に、左前下行枝への吻合を最初とする方針が、その後の心臓脱転時の左室心筋虚血を減少させ、

OPCABの安全性を高める。冠動脈内シャントチューブの短時間導入法を活用することにより、吻合時の心筋虚血は10秒以下にすることが可能である²⁸⁾。最後に、本研究では脳卒中発生が少なかった。術中のエコーによる上行大動脈評価や clampless のグラフト中枢側吻合デバイスの使用、術前の強力な抗凝固療法により、周術期脳梗塞発症の減少に寄与しているものと考えられる。

X. uLMD に対する OPCAB 治療で求められるもの

CABG のより良い遠隔成績のため、完全な冠血行再建と動脈グラフトの使用が寄与するとされる^{22, 29-32)}。OPCAB においても完全な冠血行再建が長期遠隔成績を改善する非常に重要な要素である²²⁾ことが報告されている。OPCAB 後の不完全な血行再建と遠隔期の心関連イベント発生および長期生存には強い相関がある^{29, 30)}ことが報告されている。本研究では、遠隔期心イベントにとって重要な因子である LMD の存在下でも 98% 以上の完全冠血行再建率を達成することが可能であった。

動脈グラフトの使用も CABG の長期遠隔成績に関するもう一つの予後予測因子である³¹⁾。内胸動脈の優位性については優れた長期成績とともに広く認識されているところである。完全動脈グラフト再建は遠隔期フォローアップにおける心筋梗塞発生、再手術および PCI といった再血行再建の減少に関連する³²⁾と言われている。本研究では両群の 60% 以上の症例で内胸動脈を用いた完全動脈グラフト再建を行い、遠隔期 10 年の良好な長期成績に寄与しているものと考えられる。しかしながら、本研究でも OPCAB 導入初期の症例を含んでおり、初期のラーニングカーブが遠隔成績に影響している可能性がある。経験の浅いチームが OPCAB 導入早期のラーニングカーブを乗り越えるために、効果的な治療戦略と広い安全域を持った手術手技が必要である。

XI. OPCAB vs DES の比較

上述の如く、uLMD に対する OPCAB は従来手術(心停止下冠動脈バイパス術)よりも安全に施行可能であることが十分期待されている。しかし、PCI も BMS より DES の治療成績が良いなど、どちらの治療方法も進化している。残念ながら、現時点において uLMD に対する OPCAB と DES の治療成績の比較についての報告が少ない。

SYNTAX 試験は前述したが、OPCAB は CABG 全体の 15% 程度にすぎなかった¹⁴⁾。

Shimizu らの報告では、LMD 病変に対する CABG (OPCAB 92% を含む) と DES を用いた PCI の治療成績の比較で、遠隔期 2 年の時点で全死亡に差をみとめなかったが (CABG 93.4%, DES 91.9%), MACCE 回避生存率に関しては CABG 群で優れており (82.2% vs 62.6%), LMD 病変に対しては CABG が医療経済的にも、治療戦略上も第 1 選択である³³⁾と結論づけている。

本研究で示した術後 10 年の成績は彼らの結論および OPCAB の有効性と耐久性を支持するものと考えられる。本邦では OPCAB が単独 CABG の 60% 以上を占めており国際的に見ても群を抜いて高い施行率である。OPCAB は進化した現代的な外科治療であり、CABG と DES を使用した PCI の治療成績の比較に関して、これまでに示されたいくつかの無作為化臨床試験や大規模レジストリ研究の結果を超える良好な治療成績が得られる可能性がある。現時点で OPCAB 術後の長期遠隔成績についての報告は少なく、今後さらなる大規模レジストリ研究や無作為化臨床試験により最良の血行再建について検討していく必要がある。我が国はこの研究を牽引できる環境があるとと言える。

XII. uLMD 治療に対する PCI ガイドラインの変更

以上の各臨床研究から近年 PCI のガイドラインの変更がなされている。

ACC (American College of Cardiology) / AHA (American Heart Association) からの PCI ガイドラインは、現時点までの臨床研究の結果(特に SYNTAX trial)を受けて uLMD に対する PCI (Stenting) を Class III から IIb に引き上げ、CABG の対象になるような患者に対する PCI を推奨していなかった(エビデンスレベル; C) ものを、PCI 施行時の合併症が低いと思われる解剖学的条件、および CABG による合併症が高いと判断された臨床状態においては CABG に変わりうる治療であるとした(エビデンスレベル; B)³⁴⁾。

また、ESC (European Society of Cardiology) のガイドラインでは、従来 CABG を含めた他の血行再建法がない場合のみ PCI (stenting) が考慮されるとしていた (Class IIb / Level of Evidence C)。しかし 2010 年のガイドライン変更では EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) との共同報告としてその適応病変を細分化し、1) LMD 単独ないしは LMD+1 枝病変、かつ LMD が ostium/shaft であるものは Class IIa / Level of Evidence B、2) LMD 単独ないしは LMD+1 枝病変、かつ LMD 遠位部の分岐部におよぶものは Class IIb / Level of Evidence B、3) LMD+2 あるいは 3 枝病変、かつ SYNTAX score ≤ 32 のものは Class IIb / Level of Evidence B、4) LMD+2 あるいは 3 枝病変、かつ SYNTAX score ≥ 33 のものは Class III / Level of Evidence B とした³⁵⁾。

我が国でも、2011 年 7 月 20 日付で厚生労働省医薬食品局安全対策課長より冠動脈ステントに関わる使用上の注意の改訂の中で、uLMD への PCI (BMS & DES) 適応について追記された。その内容は、『保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適応の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、かつ病変部

の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること.]である。一方で、患者における禁忌から、『冠動脈バイパス手術(CABG)がより好ましい患者』『伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部または分岐部に病変が認められる患者』の各文章が削除された。

XIII. 最後に

非保護左冠動脈主幹部病変への治療体系は大きく変化してきた。しかし、左冠動脈主幹部病変は生命への危険性が著しく高く、循環破綻から死亡に陥りやすいことを再度確認して、PCI(BMS/DES)、CABG(OPCAB)の治療を適切に選択することが患者の生命を守る。

非保護左主幹部病変への治療適応については、進化しつつある各種治療法の評価も含めて、今後も詳細な長期間の検討が必要である。

文 献

- 1) Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW: Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 351-356
- 2) Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, Kappetein AP, de Feyter PJ, Smits PC, Regar E, Van der Giessen WJ, Sianos G, de Jaegere P, Van Domburg RT, Serruys PW: Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; **111**: 1383-1389
- 3) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, Airolidi F, Michev I, Sangiorgi MG, Carlino M, Vitrella G, Colombo A: Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; **111**: 791-795
- 4) Hsueh SK, Wu CJ, Fang HY, Hsieh YK, Fang CY, Chen CJ, Chen SM, Yang CH, Yip HK, Chen MC, Fu M, Cheng CI: Comparison of drug-eluting stent with bare metal stent for distal de novo unprotected left main coronary artery stenosis. A propensity score-matched cohort study. *Circ J* 2011; **75**: 290-298
- 5) Pandya SB, Kim YH, Meyers SN, Davidson CJ, Flaherty JD, Park DW, Mediratta A, Pieper K, Reyes E, Bonow RO, Park SJ, Beohar N: Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 602-611
- 6) Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airolidi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; **113**: 2542-2547
- 7) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR: Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864-870
- 8) Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Kiros Weldeab M, Marinelli G, Di Bartolomeo R, Branzi A: Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; **98**: 54-59
- 9) Sanmartín M, Baz JA, Claro R, Asorey V, Durán D, Pradas G, Iñiguez A: Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 970-973
- 10) Cheng CI, Lee FY, Chang JP, Hsueh SK, Hsieh YK, Fang CY, Chen SM, Yang CH, Yip HK, Chen MC, Fu M, Wu CJ: Long-term outcomes of intervention for unprotected left main coronary artery stenosis: coronary stenting vs coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; **73**: 705-712
- 11) Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1781-1792
- 12) Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang YS, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 117-124
- 13) Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkrobka I, Debinski M, Bialkowska B, Dudek D, Gruszka A, Zurakowski A, Milewski K, Wilczynski M, Rzeszutko L, Buszman P, Szyszal J, Martin JL, Tendera M: Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 538-545
- 14) Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es GA, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F: Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with

- TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; **121**: 2645–2653
- 15) Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 538–545
 - 16) Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB Jr, Guyton RA, Mack MJ, Sergeant PT, Shemin RJ, Smith PK, Yusuf S: Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 885–892
 - 17) Takagi H, Kawai N, Umemoto T: Stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of comparative studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: e54–e57
 - 18) Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H: Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1070–1075
 - 19) Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ: Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1366–1375
 - 20) Hovakimyan A, Manukyan V, Ghazaryan S, Saghatelian M, Abrahamyan L, Hovaguimian H: Predictors of emergency conversion to on-pump during off-pump coronary surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; **16**: 226–230
 - 21) Edgerton JR, Dewey TM, Magee MJ, Herbert MA, Prince SL, Jones KK, Mack MJ: Conversion in off-pump coronary artery bypass grafting: an analysis of predictors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 1138–1142; discussion 1142–1143
 - 22) Yeatman M, Caputo M, Ascione R, Ciulli F, Angelini GD: Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **19**: 239–244
 - 23) Dewey TM, Magee MJ, Edgerton JR, Mathison M, Tennison D, Mack MJ: Off-pump bypass grafting is safe in patients with left main coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 788–791; discussion 792
 - 24) Mannam G, Sajja LR, Dandu SB, Pathuri SN, Saikiran KV, Sompalli S: Off-pump coronary revascularization for left main coronary artery stenosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; **16**: 473–478
 - 25) Thomas GN, Martinez EC, Woitek F, Emmert MY, Sakaguchi H, Muecke S, Lee CN, Kofidis T: Off-pump coronary bypass grafting is safe and efficient in patients with left main disease and higher EuroScore. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; **36**: 616–620
 - 26) Emmert MY, Salzberg SP, Seifert B, Schurr UP, Hoerstrup SP, Reuthebuch O, Genoni M: Routine off-pump coronary artery bypass grafting is safe and feasible in high-risk patients with left main disease. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 1125–1130
 - 27) Suzuki T, Okabe M, Handa M, Yasuda F, Miyake Y: Usefulness of preoperative intraaortic balloon pump therapy during off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 2056–2059; discussion 9–60
 - 28) Yokoyama H, Takase S, Misawa Y, Takahashi K, Sato Y, Satokawa H: A simple technique of introducing intracoronary shunts for off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 352–354
 - 29) Synnergren MJ, Ekroth R, Odén A, Rexius H, Wiklund L: Incomplete revascularization reduces survival benefit of coronary artery bypass grafting: role of off-pump surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **136**: 29–36
 - 30) Hu S, Zheng Z, Yuan X, Wang W, Song Y, Sun H, Xu J: Increasing long-term major vascular events and resource consumption in patients receiving off-pump coronary artery bypass: a single-center prospective observational study. *Circulation* 2010; **121**: 1800–1808
 - 31) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC: Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1–6
 - 32) Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH: Late results of conventional versus all-arterial revascularization based on internal thoracic and radial artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 19–26.e2
 - 33) Shimizu T, Ohno T, Ando J, Fujita H, Nagai R, Motomura N, Ono M, Kyo S, Takamoto S: Mid-term results and costs of coronary artery bypass vs drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Circ J* 2010; **74**: 449–455
 - 34) Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; **120**: 2271–2306
 - 35) European Association for Percutaneous Cardiovascular

Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P,

von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2501–2555